

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 47/48, 47/44, 9/10, 9/14, 31/19, 38/00</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/67800</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04111  (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2000 (08.05.00)		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 199 20 908.1 7. Mai 1999 (07.05.99) DE 199 64 085.8 27. Dezember 1999 (27.12.99) DE		(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a, D-12307 Berlin (DE).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): MÜLLER, Rainer, Helmut [DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin (DE). OLBRICH, Carsten [DE/DE]; Hasenheide 63, D-10967 Berlin (DE).		(74) Anwälte: VAN HEESCH, Helmut usw.; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).	
<p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: MEDICAMENT VEHICLE FOR THE CONTROLLED ADMINISTRATION OF AN ACTIVE AGENT, PRODUCED FROM LIPID MATRIX-MEDICAMENT CONJUGATES</p> <p>(54) Bezeichnung: ARZNEISTOFFTRÄGER ZUR KONTROLLIERTEN WIRKSTOFFAPPLIKATION HERGESTELLT AUS LIPID-MATRIX-ARZNEISTOFF-KONJUGATEN (LAK-PARTIKEL)</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to particulate vehicles of active agents which are in a solid state of aggregation at room temperature (20 °C) and which consist of a pure lipid-medicament conjugate or of a mixture of several lipid-medicament conjugates in the form of a particle matrix. The bond in the lipid-medicament conjugate is effected by covalent bonds, electrostatic interactions, dipole moments, dispersion forces, ion interactions, hydrogen bridges and/or hydrophobic interactions.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft partikuläre Wirkstoffträger, die sich bei Raumtemperatur (20 °C) im festen Aggregatzustand befinden und aus einem reinen Lipid-Arzneistoff-Konjugat (LAK) oder einer Mischung aus mehreren LAK als Partikelmatrix bestehen, wobei die Bindung im LAK durch kovalente Bindungen, elektrostatische Wechselwirkungen, Dipolmomente, Dispersionskräfte, Ionenwechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und/oder hydrophobe Wechselwirkungen bewirkt wird.</p>			

### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauritanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

Arzneistoffträger zur kontrollierten Wirkstoffapplikation  
hergestellt aus Lipidmatrix-Arzneistoff-Konjugaten (LAK-Partikel)

Ein Mittel zur Erzielung einer kontrollierten Arzneistoffapplikation ist der Einsatz von partikulären Trägern mit einer Partikelgröße im Mikrometerbereich oder im Nanometerbereich. Der Arzneistoff ist in den Träger inkorporiert, Beispiele sind O/W-Emulsionen, Liposomen, Polymermikropartikel, Polymernanopartikel, feste Lipidnanopartikel, Arzneistoffmikropartikel und Arzneistoffnanopartikel (Nanokristalle, Nanosuspensionen) (R. H. Müller, G. E. Hildebrand, Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart). Das Hauptziel für den Einsatz partikulärer Trägersysteme ist neben der Reduktion von Nebenwirkungen die Einstellung eines optimierten Arzneistoffliberationsprofils. In der Regel strebt man eine gleichmäßig anhaltende (sustained) oder zumindest eine verlängerte (prolonged) Freisetzung an. Hohe initiale Freisetzung (sogenannter burst release) ist unerwünscht. Klassisches Beispiel hierfür sind Polymermikropartikel mit LHRH-Analoga zur Therapie des Prostatakarzinoms mit Freisetzungsdauer über vier Wochen (Handelsprodukte: Decapeptyl, Enantone).

Ein ernsthaftes Problem, das in vielen Fällen nicht gelöst werden kann, ist eine bei der Einarbeitung von Arzneistoffen in diese Arzneistoffträger auftretende hohe initiale Freisetzung. Emulsionen sind in der Regel nicht für eine prolongierte Freisetzung geeignet, da der in den Emulsionstropfen gelöste Wirkstoff sich bei Verdünnen (z. B. Injektion ins Blut) innerhalb von Millisekunden aus dem Blut in die wässrige Phase umverteilt (C. Washington, in (R.H. Müller, S. Benita, B. Böhm, Hrsg.) *Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs*, medpharm scientific publishers Stuttgart, 101-117, 1998). Eine prolongierte Freisetzung aus Liposomen ist nur beschränkt möglich, da identische Umverteilungsprozesse des Wirkstoffes und die Metabolisierung der Phospholipide der Liposomen die Freisetzungszeit limitieren. Nur bei geeigneter Herstellungstechnik erhält man mit Polymermikropartikeln eine ausreichend prolongierte Freisetzung (z. B. Decapeptyl), bei ungeeigneter Herstellungstechnik wie dem ASES (Aerosol Solvent Extraction System) (B.W. Müller et al., US Patent No. 5043.280 (1991)) wird eine sehr hohe initiale Freisetzung erhalten. Erzielung einer prolongierten Freisetzung ist noch schwieriger bei Nanopartikeln, da aufgrund der Kleinheit der Partikel die Diffusionsstrecken sehr kurz sind und die Abbaugeschwindigkeit teilweise sehr schnell. Arzneistofffreisetzung erfolgt schlagartig aufgrund von Diffusion, was sowohl bei Polymernanopartikeln als auch bei festen Lipidnanopartikeln beobachtet wurde (zur Mühlen, A. et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1998, 45, 149-155). Speziell bei schwerlöslichen Arzneistoffen kann man mit Zerkleinerungsverfahren Mikropartikel aus reinem Wirkstoff herstellen. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe (generell verbunden mit einer geringen Auflösungsgeschwindigkeit) in Kombination mit der relativ geringen Partikeloberfläche kommt es zu einem verlangsamten Freisetzungprozeß. Beispiele sind Corticoid-Mikropartikelsuspensionen zur intramuskulären oder intraartikulären Injektion. Für einige Anwendungsgebiete wäre jedoch eine längere Freisetzungszeit wünschenswert. Durch hochenergetisches Mahlen kann man schwerlösliche Arzneistoffe zu Nanopartikeln zerkleinern (Nanokristalle, in wässriger Dispersion

als Nanosuspensionen bezeichnet (Müller, R.H. et al., Pharm. Ind. 1999, 61, 1, 74-78). Aufgrund der stark vergrößerten Oberfläche kommt es bei Nanokristallen aber zu einer sehr schnellen Auflösung. Intravenös injizierte Nanosuspensionen verhielten sich

5 pharmakokinetisch wie eine Lösung (z. B. Cyclosporin) (H. Sucker, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen (R.H. Müller, G.E. Hildebrandt, Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsanstalt Stuttgart, 383-391, 1998).

10 Mikropartikel mit einer Größe im unteren Mikrometerbereich und Nanopartikel besitzen jedoch in der Literatur beschriebene Vorteile für die Arzneistoffapplikation. So zeigen sie nach peroraler Applikation eine Adhäsion an die Magen-Darm-Schleimhaut. Als Folge erhöht sich die Bioverfügbarkeit, gleichzeitig nimmt die  
15 Variabilität ab. Aufgrund der Partikelfeinheit können schwerlösliche Arzneistoffe, die nach oraler Applikation keine ausreichende Bioverfügbarkeit zeigen, intravenös injiziert werden (R.H. Müller, in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen (R.H. Müller, G.E. Hildebrand, Hrsg.) Wissenschaftliche Verlags-  
20 anstalt Stuttgart, 393-400, 1998). Somit erreicht man auch bei schwerlöslichen Arzneistoffen eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit. Aufgrund dieser Vorteile wäre es wünschenswert, feine Partikel herstellen zu können, bei denen die rasche Freisetzung aufgrund von Wirkstoff-Diffusion eliminiert oder zumindest mini-  
25 miert ist.

In der vorliegenden Erfindung wird dies dadurch erreicht, daß der Arzneistoff durch kovalente Bindungen, elektrostatische Wechselwirkungen, Dipolmomente, Dispersionskräfte, Ionenwechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und/oder hydrophobe Wechselwirkungen an das Matrixmaterial der Partikel gebunden wird.

Es kann gemäß einigen erfindungsgemäßen Ausführungsformen nur eine dieser Bindungsarten vorliegen, oder es können gemäß anderen 35 Ausführungsformen der Erfindung auch mehrere dieser Bindungsarten gemeinsam vorliegen.

Es gibt somit

- a) Ausführungsformen mit kovalenten Bindungen,
- b) Ausführungsformen mit nicht-kovalenten Bindungen und
- c) Ausführungsformen mit einem Anteil an kovalenten und einem  
5 Anteil an nicht-kovalenten Bindungen

Insbesondere bei den Ausführungsformen mit nicht-kovalenten Bindungen in Form von elektrostatischen Wechselwirkungen, Dipolmomenten, Dispersionskräften, Ionenwechselwirkungen, Wasserstoff-  
10 brücken und/oder hydrophoben Wechselwirkungen kann gemäß obigem  
c) auch ein Anteil an kovalenter Bindung vorliegen.

Als Matrixmaterial werden Lipide eingesetzt.

- 15 In der Literatur sind bereits Konjugate aus Arzneistoffen bzw. Prodrugs mit Lipiden beschrieben, wobei hier die Zielstellung war, durch Kopplung eines Wirkstoffes mit einer lipophilen Komponente die Membrangängigkeit und damit die Arzneistoffabsorption zu erhöhen. Voraussetzung für eine gute Absorption sind jedoch  
20 neben Membrangängigkeit auch eine ausreichend hohe Löslichkeit in Wasser. Es nützt nichts, wenn ein derartiges Konjugat zwar sehr lipophil ist gleichzeitig aber gering wasserlöslich. Aufgrund der niedrigen Wasserlöslichkeit kommt in diesem Fall zu wenig Arzneistoff an die Membran. Lösungsgeschwindigkeit und  
25 Wasserlöslichkeit werden dann zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Absorption. Um dies zu verhindern, war bei diesen Lipid-Prodrug-Konjugaten das Ziel, Konjugate mit möglichst hoher Wasserlöslichkeit herzustellen. In der vorliegenden Erfindung ist gerade das Umgekehrte der Fall, die Wasserlöslichkeit soll möglichst gering sein, um eine initiale Freisetzung zu minimieren.  
30 Arzneistoff soll anstatt durch Diffusion durch Abbau freigesetzt werden, d. h. nach chemischer Aufspaltung des Konjugates (z. B. durch Enzyme im Magen-Darm-Trakt oder in anderen Körperflüssigkeiten wie Blut).

- 5 -

In der vorliegenden Erfindung werden nicht nur durch kovalente Bindungen stabile Konjugate erzeugt, sondern auch die durch nicht-kovalente Bindung erzeugten Konjugate sind trotz Abwesenheit von kovalenten Bindungskräften so stabil sind, daß daraus 5 Partikel hergestellt werden können.

Polymer-Arzneistoff-Konjugate zeigen oft das Problem, daß sie als unphysiologische Komponenten im Organismus nicht oder nur langsam aufgespalten werden. Abspaltung des Arzneistoffes vom Polymer 10 (sogenannte Cleavage) ist aber Voraussetzung für Freisetzung und Wirksamkeit. Zur Erzielung einer besseren Abbaubarkeit in vivo werden daher in der vorliegenden Erfindung Lipide als Matrixmaterial eingesetzt. Toxikologisch besteht zusätzlich der Vorteil, daß nach Spaltung des Konjugates der Lipidanteil verstoffwechselt 15 werden kann. Er dient gleichzeitig als Nahrungsstoff.

Bei den Lipid-Prodrugs mit noch vorhandener entsprechender Wasserlöslichkeit erfolgt der Abbau des Moleküls in Lösung. Bei den in dieser Erfindung beschriebenen unlöslichen Partikeln wurde 20 gefunden, daß das Lipid-Konjugat trotz seines festen Aggregatzustandes abgebaut werden kann. Dies erfolgt durch Verankern von Enzymkomplexen auf der Partikeloberfläche, es findet eine Oberflächendegradation statt, bei der die Arzneistoffmoleküle freigesetzt werden (z. B. Anlagerung des Lipase/Colipase-Komplexes 25 im Gastrointestinaltrakt). Die bessere Abbaubarkeit von Lipid-Arzneistoff-Konjugaten im Vergleich zu Polymer-Arzneistoff-Konjugaten kann dadurch erklärt werden, daß z. B. die Lipid-abbauenden Enzyme im Organismus aufgrund der chemischen Vielfalt der Lipide in der Nahrung teilweise sehr unspezifisch ausgelegt sind. 30 Daher können auch Lipid-Arzneistoff-Konjugate entsprechend prozessiert werden. Demgegenüber gehören Polymere wie z. B. Poly-methacrylate und Polyhydroxybutyrate (PHB) nicht zum menschlichen Nahrungsangebot. PHB ist zwar das Energie-Speicherpolymer von Bakterien, nicht jedoch vom Menschen in vivo abbaubar.

Die Partikelmatrix der erfindungsgemäßen Arzneistoffträger besteht zu 100 % aus Lipid-Arzneistoff-Konjugat (Lipid-Arzneistoff-Konjugat - LAK) (Beispiel 1).

- 5 Die Herstellung von LAK-Partikeln mit kovalenter Bindung erfolgt z.B. durch Dispergierung oder Präzipitation, wobei in Lehrbüchern der Pharmazie und Verfahrenstechnik beschriebene allgemein bekannte Methoden eingesetzt werden. Bei der Dispergierung zerteilt man grobdisperse Lipide durch mechanische Verfahren. Die Lipide  
10 können sich hierbei im festen Aggregatzustand (z. B. Mörsermühle) oder im flüssigen Aggregatzustand befinden (z.B. Emulgierung geschmolzener Lipide durch Rührer). Zur Herstellung der LAK-Dispersion können die Lipide zuerst zerkleinert und anschließend in der äußeren (z.B. wäßrigen) Phase dispergiert werden oder alternativ  
15 direkt in der äußeren Phase zerkleinert werden. Zur Erzeugung von hochfeinen Partikeln im Größenbereich 1 – 10 µm und insbesondere im Nanometerbereich (<1000 nm) eignen sich insbesondere Hochdruckhomogenisationsverfahren (Kolben-Spalt-Homogenisatoren, Jet-Stream-Hochdruckhomogenistoren wie z. B. Microfluidizer) und  
20 Rotor-Stator-Kolloidmühlen wobei hierbei das grobdisperse Matrixmaterial in einer Flüssigkeit dispergiert ist (z. B. Wasser, nichtwässrige Medien wie Polyethylenglykol 400/600 und Öle wie Miglyole). In flüssiger Dispersion sind die Arzneistoffträger durch Tenside oder Polymere physikalisch stabilisiert. In Dispersionenmedien mit ausreichend hoher Viskosität sind keine Stabilisatoren erforderlich (Tensid-freie Dispersionen). Die erfindungsgemäßen Arzneistoffträger können auch in einer festen Dispersion vorliegen, d. h. die Arzneistoffträger sind in einer festen äußeren Phase eingelagert, z. B. Polyethylenglykol 10000.  
25  
30 Anstatt vollständig aus Lipid-Arzneistoff-Konjugat (LAK) zu bestehen, kann der Matrix der erfindungsgemäßen Arzneistoffträger auch ein Lipid zugesetzt sein, d.h. aus einer Mischung von LAK mit einem oder mehreren Lipiden bestehen. Ein Beispiel ist die  
35 Mischung des LAK Behenylalkohol-Buttersäure-Ester mit Cetylpalmitat (Beispiel 2) oder des LAK Tributyrin mit Compritol (Trigly-

- 7 -

cerid der Behensäure) (Beispiel 3). Dies ist insbesondere dann empfehlenswert, wenn eine raschere Arzneistofffreisetzung wünschenswert ist und der Abbau des LAK beschleunigt werden soll. Zusatz eines schnell abbaubaren Lipids wie Cetylpalmitat führt 5 nach seinem Abbau zur Vergrößerung der Oberfläche und daraus resultierend schnellerem Abbau der LAK-Partikel.

Die Herstellung eines Lipid-Konjugates mit nicht-kovalenten Bindungen erfolgt z.B. durch Aufschmelzen der konjugatbildenden Komponenten (Schmelzmethode) oder durch Lösen der Komponenten in einem gemeinsamen Lösungsmittel und anschließendem Abdampfen des Lösungsmittels (Lösungsmethode). Wirkstoff und konjugatbildene Komponente zeichnen sich dadurch aus, daß die Moleküle gegenseitlich geladene Gruppen bestzen (z.B. quartäre Ammoniumgruppe und dissozierte Carboxygruppe) oder Molekülteile, die nicht kovalente Wechselwirkungen miteinander Ausbilden (z.B. hydrophobe Wechselwirkungen). Beispiele für Arzneistoffe mit einer primären Amino- oder Guanidinfunktion sind Diminazen, SISPI, Pentamidin, Melarsoprol, Cisplatin und Hydroxyharnstoff.

20

So werden z.B. bei der Schmelzmethode Wirkstoff und gegensätzlich geladene zweite Konjugatkomponente (z.B. Diminazen und Stearin-säure im molaren Verhältnis 1:2, Beispiel 5) gemischt und erhitzt, anschließend abgekühlt und es hat sich das Konjugat gebildet.

25

Bei der Lösungsmethode werden beide Komponenten in einem wäßrigen oder nichtwäßrigen Lösungsmittel aufgelöst (z.B. Diminazen und Stearin-säure, molares Verhältnis 1:2 in Ethanol, Beispiel 6) und erhitzt. Nach Evaporation des Ethanol erhält man als Rückstand 30 das Konjugat. Als Lösungsmittel können z.B. Wasser, Alkohole, Öle, flüssige Polyethylenglykole (PEG) oder auch durch Erhitzen verflüssigte Komponenten (z.B. bei Raumtemperatur feste PEG oder Lipide wie Imwitor 900) sowie deren Mischungen eingesetzt werden.

35 Eine Vielzahl unterschiedlicher Lipide kann zur Herstellung von LAK-Dispersionen eingesetzt werden. Dies sind sowohl chemisch

- 8 -

einheitliche Lipide als auch ihre Mischungen. Charakterisiert sind die Lipide dadurch, daß sie im Endprodukt LAK-Dispersion im kristallinen Zustand (z.B.  $\beta$ -,  $\beta$ i-Modifikation) oder im flüssig-kristallinen Zustand ( $\alpha$ -Modifikation) vorliegen bzw. in deren 5 Mischung. Bei eingesetzten Lipidmischungen können auch flüssige Lipide (z. B. Öle, lipophile Kohlenwasserstoffe, lipophile organische Flüssigkeiten wie Oleylalkohol) den festen Lipiden (z.B. Glyceride, lipophile Kohlenwasserstoffe wie Hartparaffin) zugesetzt werden (sog. "lipid blends").

10

Einsatz finden z. B. folgende Lipide als dispergierte Phase und können als individuelle Komponente oder als Mischung angewendet werden: Natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen 15 derselben oder mit z.B. Triglyceriden, selbst-emulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschliesslich ihrer Ester und Ether sowie in Form von Lipidpeptiden, oder irgendwelche Mischungen derselben. Besonders geeignet sind synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung (z.B. Hartfett), Imwitor 900, Triglyceride (z.B. Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat und Glycerolbehenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und weisses Wachs (DAB).

25 Zur Stabilisierung der LAK-Dispersionen oder zu ihrer gezielten Oberflächenmodifikation können die Tenside, Stabilisatoren und Polymere eingesetzt werden, die allgemein aus der Herstellung von Dispersionen bekannt sind. Beispiele dafür sind:

30 1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymeren), ethoxylierte Sorbitanfettsäure-Ester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80 $\circledR$ ), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether  
35

von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharose-Monostearat);

2. geladene ionische Stabilisatoren so wie Diacetylphosphate,

5 Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), genauso wie Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesteroldervate, genauso wie Stigmasterin) und ebenfalls gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihrer Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat [Lucks, 10 J.S. et al. Int. J. Pharm., 1990, 58, 229 – 235]. Zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propanesulfonate) [CHAPSO], (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propanesulfonate) [CHAPS] und N-dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat. Kationische Tenside, z.B. Benzyldimethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid.

3. Viskositätserhöhende Substanzen wie z.B. Cellulose-Ether

25 und Cellulose-Ester (z.B. Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate sowie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (z.B. Carbopol), Xanthane und Pektine.

30

Die geladenen Stabilisatoren sind, wenn notwendig oder gewünscht, vorzugsweise mit 0,01% bis 20% (m/m) und insbesondere in einer Menge von 0,05% bis zu 10% in der LAK-Dispersion enthalten. Viskositätserhöhende Substanzen sind, wenn notwendig oder erwünscht, 35 im ähnlichen Verhältnis in der Formulierung eingearbeitet, vorzugsweise in einer Menge von 0,01-20% und insbesondere in einer

- 10 -

Menge von 0,1% bis 10% (m/m) und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5% und 5%.

Als äußere Phase (Dispersionsmedium, kontinuierliche Phase) können 5 Wasser, wässrige Lösungen oder Flüssigkeiten mischbar mit Wasser, sowie Glycerin oder Polyethylenglykol und ölige Flüssigkeiten wie Miglyole (medium chain triglycerides - MCT) und andere Öle (Rizinus-, Erdnuß-, Soja-, Baumwollsamen-, Raps-, Leinsamen-, Oliven-, Sonnenblumen-, Distelöl eingesetzt werden.

10

Tensidfreie LAK werden hergestellt durch Dispergierung der Lipidphase in einer wäßrigen Lösung, die eine oder mehrere viskositätserhöhende Substanzen enthält, entweder allein oder in Kombination mit anderen Substanzen, sowie Zucker, Zuckeralkohole, 15 besonders Glukose, Mannose, Trehalose, Mannitol, Sorbitol sowie andere. Des Weiteren ist es möglich, eine Kombination der viskositätserhöhenden Stoffe oder die Kombination dieser mit Zuckern oder Zuckeralkoholen, oder in einer weiteren Kombination mit Ladungsstabilisatoren oder Anti-Flokkulantien zu gebrauchen.

20

Die Partikelmatrix kann auch aus einer Mischung von einem oder mehreren LAK und einem oder mehreren Arzneistoffen bestehen. Dies ist insbesondere dann einsetzbar, wenn vor einer prolongierten Freisetzung noch zusätzlich eine Initialdosis benötigt wird.

25

Die Partikelmatrix der erfindungsgemäßen Arzneistoffträger kann auch obige Prinzipien kombinieren, d. h. die Matrix besteht aus einer Mischung von LAK, einem oder mehreren Lipiden und einem oder mehreren Arzneistoffen.

30

In den LAK-Partikeln kann der Arzneistoff gekoppelt sein an unterschiedliche Lipide, z.B. ein oder mehrere Diglyceride, Mono-glyceride, Glycerol, (z.B. Tributyrin), Fettsäuren, Fettalkohole (z.B. Behenylalkohol-Buttersäure-Ester), funktionelle Gruppen von 35 Sterolen wie Cholesterol und Cholesterolderivate und von Wachsen.

- 11 -

Die Bindung von Arzneistoffen kann dabei kovalent oder nicht-kovalent über andere Wechselwirkungen (z.B. Ionenpaare) unterschiedlicher funktioneller Gruppen des Lipids erfolgen, z. B. Hydroxylgruppen, Carboxy-, primäre, sekundäre und quartäre Amino-  
5 gruppen. Neben kovalenter Bindung kann gegebenenfalls auch ein Anteil nicht-kovalenter Bindung vorliegen, z. B. Ionenpaare (Vitamin C mit Lecithin), oder umgekehrt kann neben nicht-kovalenter Bindung gegebenenfalls auch ein Anteil kovalenter Bindung vorliegen.

10

Als Arzneistoffe oder Arzneistoffgruppen kommen erfindungsgemäß insbesonder in Frage:

- ▶ Buttersäure und insbesondere Behenylalkohol-Buttersäure-Ester und Buttersäure-Triglycerid (Tributyrin), und
- 15 ▶ β-Aminosäuren und Peptide und Proteine aus diesen Aminosäuren.

Beispiele für LAK mit kovalenter Bindung sind Tributyrin, Buttersäure-Derivate (z. B. 4-(2-glycetyl)butyric acid, Behenylalkohol-  
20 Buttersäure-Ester), Retinolpalmitat, Tocopherolpalmitat etc.

Tributyrin ist ein Prodrug der Buttersäure, das eine Zelldifferenzierung in vitro in einer großen Zahl von neoplastischen Zellen bewirkt. Der klinische Nutzen der Buttersäure ist bisher beschränkt aufgrund der Schwierigkeiten, effektive therapeutische Konzentrationen zu erreichen, aufgrund ihres schnellen Metabolismus' [Z.X. Chen et al. Cancer Res. 54 (1994) 3494-3499]. Eine Strategie, effective Buttersäurespiegel in vivo zu erreichen ist es, Buttersäureverbindungen als Prodrugs zu verwenden, die unter 30 in vivo Bedingungen metabolisiert werden können, um effective Buttersäurekonzentrationen zu geben. Eine dieser Verbindungen ist Tributyrin, der 1,2,3 Buttersäure Glycerol Ester, der große biologische Aktivität in in vitro Versuchen gezeigt hat [Z.X. Chen et al. Cancer Res. 54 (1994) 3494-3499, C. Schröder et al. Int. 35 J. Oncol. 13 (1998) 335-1340]. Tributyrin wurde in einer Phase 1 Studie als orale Zubereitung in der Behandlung solider Tumoren

- 12 -

untersucht. Die Ergebnisse waren enttäuschend. Keine signifikante Tumorregression hatte stattgefunden. [B.A. Conley et al. Clin. Canc. Res. 4 (1998) 629-634]. Dies ist eine Folge des schnellen Metabolismus' des Tributyryins und der Buttersäure.

5

Als neues Konzept der Krebsbehandlung mittels Tributyryin, bzw der aktiven Verbindung Buttersäure haben feste Lipid Arzneistoff-Konjugate (LAK) entwickelt. Einmal Tributyryin in Mischung mit Compritol, Zum anderen ein Ester aus Behenylalkohol und Buttersäure.

10 Die Formulierung als feste Partikel eröffnet die Möglichkeit zum einen einer retardierten Freisetzung des Wirkstoffes Buttersäure, zum anderen die Möglichkeit das Konzept des Drug Targetings, also der gezielten Wirkstoffapplikation in definierten Gebieten. So Ist es z.B. möglich, die LAK Partikel in einer Arzneiform für 15 das Colon Delivery zu verarbeiten und damit lokal Kolonkarzinomkrankungen zu behandeln. Weiterhin ist es möglich, die Partikel mit bestimmten Tensiden herzustellen, die eine definierte Anreicherung in bestimmten Körperregionen ermöglichen, z.B. Polobamer 407, Anreicherung im Knochenmark, bei Leukämieerkrankungen).

20

Bei Herstellung von LAK-Partikeln durch Naßmahlung des Partikelmatrixmaterials in geschmolzenem Polyethylenglykol (PEG) 10.000 (z.B. bei 80°C) verfestigt sich die äußere Phase bei Abkühlung auf Raumtemperatur. Es entsteht eine feste Dispersion, d.h. LAK-25 Partikel eingebettet in festes PEG 10.000. Diese kann z.B. gemahlen und als Pulver in Tabletten und Pellets verarbeitet oder in Hartgelatine-Kapseln gefüllt werden. Zur Abfüllung sowohl in Weich- als auch in Hartgelatinekapslen kann die feste Dispersion auch erneut geschmolzen und im flüssigen Zustand in die Kapseln 30 gefüllt werden.

Herstellung von Trockenprodukten aus LAK-Dispersionen ist mit üblichen Verfahrenstechniken wie z.B. Sprühtrocknung, Lyophilisation, Walzentrocknung und Vakuumtrocknung möglich. Die Trockenprodukte können dann zu traditionellen Arzneiformen wie z.B.

Tabletten, Kapseln, Pellets, Sachets oder Trockenprodukte zu Rekonstitution (z.B. für Injektabilia) weiterverarbeitet werden.

### Beispiele

5

Beispiel 1: Herstellung von Arzneistoffträgern aus dem Lipid-Arzneistoff-Konjugat (LAK) Behenylalkohol-Buttersäure-Ester: Das LAK wurde wie folgt synthetisiert: Buttersäurechlorid wurde mit Behenylalkohol in Dichlormethan in Gegenwart des Katalysators Dime-

10 thylaminopyridin (DMPA) bei Raumtemperatur umgesetzt und durch Umkristallisieren aus Aceton gereinigt. Zur Herstellung wurde das LDC bei 46° C geschmolzen und in einer wäßrigen Tensidlösung mit einem Rotor-Stator-Rührer dispergiert (Ultra-Turax, Firma Jahnke und Kunkel, Germany, 10000 Umdrehungen pro Minute, für 1 Minute).

15 Die Tensidlösung bestand aus 5% Poloxamer 188 in Wasser. Die erhaltenen Rohemulsion wurde dann in einem Hochdruckhomogenisator Micron LAB 40 bei 500 bar und 3 Zyklen homogenisiert. Die Partikelgrößenbestimmung erfolgte mit Photonенkorrelationsspektroskopie (PCS) und Laserdiffaktometrie (LD, Volumenverteilung). Der PCS-20 Durchmesser war 149 nm, der Polydispersitätsindex betrug 0,196. Der LD-Durchmesser 90 % - als Maß für den Anteil an Mikrometerpartikeln betrug 0,39 µm, d. h. die Kontamination durch Mikrometerpartikel war äußerst gering.

25 Beispiel 2: Herstellung von Arzneistoffträgern aus dem LAK Behenylalkohol-Buttersäure- Ester in Lipidzumischung: Das LAK wurde wie in Beispiel 1 synthetisiert. Anschließend wurde 1 Teil LAK mit 1 Teile Cetylpalmitat gemischt, geschmolzen und dann wie in Beispiel 1 verarbeitet. Der PCS-Durchmesser betrug 203 nm, der 30 Polydispersitätsindex 0,210.

35 Beispiel 3: Herstellung von Arzneistoffträgern aus Tributyrin-Lipidmischung: Tributyrin wurde mit dem Lipid Compritol im Verhältnis 3 Teile zu 7 Teilen gemischt und dann analog zu Beispiel 1 zu einer Lipidpartikel-Dispersion verarbeitet. Der mittlere PCS-Durchmesser betrug 268 nm, der Polydispersitätsindex 0,248.

- 14 -

Beispiel 4: Die Wirkeffizienz von Tributyrin-Arzneistoffträgern wurde in HL 60 Tumorzellen (humane myeloide Leukämie Zelllinie) bestimmt. HL 60 Zellen sind ein sensitiver Indikator für die Wirkung von Tributyrin. Es bewirkt eine Differenzierung der Tumorzellen hin zu granulozytenähnlichen Zellen. Diese haben die Eigenschaft, NBT (Nitro-Blue-Tetrazolium) zu einem blauen Farbstoff zu reduzieren (H.P. Koeffler et al. Blood 62 1(983)709-721). Tributyrin-Compritolpartikel, bestehend aus gleichen Teilen Tributyrin und Compritol (Glyceroltribehenat) wurden wie in Beispiel 1 hergestellt. Die gesamte Lipidkonzentration betrug 5%, die Poloxamer 188-Konzentration ebenfalls 5%. Die Partikelgröße war 147 nm (PCS Durchmesser), der Polydispersitätsindex 0,321. Die differenzierende Wirkung wurde verglichen mit der von freiem Tributyrin, gelöst in Ethanol. Die effektive Dosis 50% (ED 50%) betrug 130 µM. Eine adäquate Menge an Tributyrin-Compritol Nanopartikel-dispersion wurde ebenso wie die entsprechenden Mengen an Tensidlösung und reiner Compritolpartikeldispersion zu HL 60 Zellen gegeben und nach 6 Tagen Inkubationszeit bei 37°C und 5% Kohlendioxidgehalt, die NBT Reduktion ermittelt. Figur 1 zeigt, daß die differenzierende Wirkung 80% der Wirkung von freiem Tributyrin entsprach.

Beispiel 5: Herstellung eines Diminazen-Stearinsäure-Konjugates über die Schmelzmethode:

25

Diminazen und Stearinsäure wurden im molaren Verhältnis 1:2 gemischt und erhitzt. Dabei entstand ein gelbes Konjugat.

Beispiel 6: Herstellung eines Diminazen-Stearinsäure-Konjugates über die Lösungsmethode: Diminazen und Stearinsäure wurden im molaren Verhältnis 1:2 in Ethanol gelöst und erhitzt. Nach vollständiger Lösung beider Komponenten wurde der Ethanol verdampft und als Rückstand eine gelbes Konjugat erhalten (identisch zu Beispiel 5).

35

- 15 -

Beispiel 7: Herstellung von LAK-Nanopartikel über Kalthomogenisation: Das Diminazen-Sterainsäure-Konjugat aus Beispiel 5 wurde mit Tensidlösung (1% Tween 80) angerieben und mit einem Hochdruckhomogenisator (Micron LAB 40, APV Deutschland GmbH, Lübeck, 5 Deutschland) bei 15000 bar mit 15 Zyklen homogenisiert. Nach 15 Zyklen erhält man eine Dispersion von Diminazen-Stearinsäure-Nanopartikeln. Der mit Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS, Malvern Zetasizer 4, Malvern Instruments, UK) bestimmte mittlere Durchmesser betrug 314 nm (Standardabweichung: 14 nm) mit einem 10 Polydispersitätsindex (PI) von 0,214 (Standardabweichung 0,01). Der mit der Laserdifffraktometrie gemessene Durchmesser 95% betrug 0,693 µm (Coulter LS 230, Coulter Electronics, Deutschland).

Beispiel 8: Herstellung von LAK-Nanopartikeln mit der Lösungsmethode: Das Diminazen-Stearinsäure-Konjugat wurde in Ethanol 96% gelöst (2,5% m/m) und mit einem Perfusor (Braun Melsungen, Deutschland) mit einer Rate von 60 ml/h in 40 ml einer 1%igen Tween 80 Lösung gepumpt. Das verwendete Kanülensystem war Venofix S, 30 cm, 0,5mm - 25G. In die Lösung tauchte ein Ultraschallstab 20 ein. Die Zeit des Zuflusses betrug 20 min. Die Partikelgröße wurde mit PCS und Laserdifffraktometrie bestimmt: PCS-Durchmesser 462 nm mit einem PI Wert von 0,255. Der LD-Durchmesser 95% betrug 0,488 µm.

25 Falls gewünscht, kann der Ethanol durch Evaporation entfernt werden. Nach Evaporation des Ethanol im Rotavapor betrugen der PCS-Durchmesser 456 nm und der PI Wert 0,275, d.h. Partikelgröße und Verteilung blieb unverändert.

30 Beispiel 9: Analog Beispiel 5 wurde Diminazen mit Ölsäure, einer flüssigen Fettsäure umgesetzt.

Beispiel 10: Das Diminazen-Ölsäure-Konjugat aus Beispiel 9 wurde analog Beispiel 7 hochdruckhomogenisiert. Die erhaltenen Konjugat-Nanopartikel hatten einen PCS-Durchmesser von 472 nm und einen PI von 0,268. Der LD-Durchmesser 95% Wert betrug 0,707 µm.

- 16 -

Beispiel 11: Analog Beispiel 5 wurde SISPI als Arzneistoff eingesetzt und wie in Beispiel 7 mit Hochdruckhomogenisation zu Nanopartikeln verarbeitet. Der PCS- Durchmesser betrug 421 nm, der Polydispersitätsindex betrug 0,207.

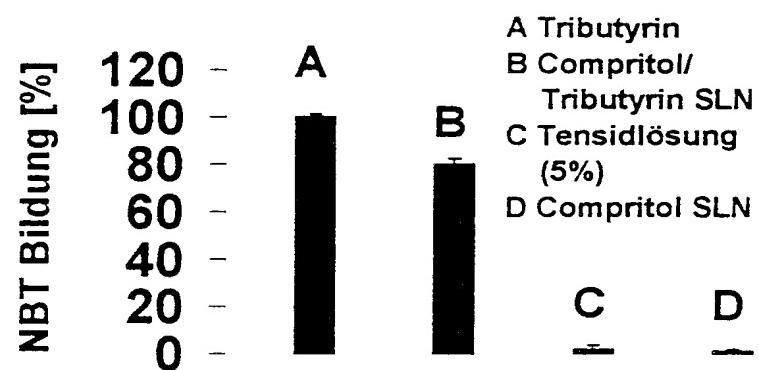
Patentansprüche

1. Partikuläre Wirkstoffträger, die sich bei Raumtemperatur (20°C) im festen Aggregatzustand befinden, bestehend aus einem reinen Lipid-Arzneistoff-Konjugat (LAK) oder einer Mischung aus mehreren LAK als Partikelmatrix, wobei die Bindung im LAK durch kovalente Bindung, elektrostatische Wechselwirkungen, Dipolmomente, Dispersionskräfte, Ionenwechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und/oder hydrophobe Wechselwirkungen bewirkt wird.
2. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 1, bei denen zusätzlich zu elektrostatischen Wechselwirkungen, Dipolmomenten, Dispersionskräften, Ionenwechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und/oder hydrophoben Wechselwirkungen auch ein Anteil an kovalenter Bindung vorliegt.
3. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 1 oder 2 mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von 10-1000 Nanometern.
4. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 1 oder 2 mit einer mittleren Partikelgröße im Bereich von 10-1000 Mikrometern.
5. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei denen der LAK-Matrix ein oder mehrere Lipide zugesetzt sind.
6. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 5, bei denen in der Partikelmatrix, bezogen auf das Gesamtgewicht, 0,1% bis zu 50% zugemischtes Lipid enthalten sind.
7. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 5, bei denen in der Partikelmatrix, bezogen auf das Gesamtgewicht, von 50% bis zu 99.9% zugemischtes Lipid enthalten sind.

8. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei denen der LAK-Matrix ein oder mehrere Arzneistoffe zugemischt sind.
9. Partikuläre Wirkstoffträger nach Anspruch 8, bei denen der zugemischte Arzneistoff identisch ist mit dem im LAK an das Lipid gekoppeltem Arzneistoff.
10. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei denen das LAK durch Kopplung eines Arzneistoffes an ein oder mehrere Diglyceride, Monoglyceride, Glycerol, Fettsäuren, Fettalkohole, funktionelle Gruppen von Lipiden und Wachsen, insbesondere Sterolen, bevorzugt Cholesterin und Cholesterolderivate und Stigmasterin, einzeln oder in Mischung, hergestellt wurde.
11. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei denen das LAK als Arzneistoff Buttersäure enthält, und insbesondere Behenylalkohol-Buttersäure-Ester und Buttersäure-Triglycerid (Tributyrin) ist.
12. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei denen das LAK als Arzneistoff  $\beta$ -Aminosäure, ein Peptid oder ein Protein dieser Aminosäure enthält.
13. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die durch Zerkleinern des Materials der Partikelmatrix mit Pulvermühlen (Trockenmahlung) hergestellt wurden, insbesondere durch Mahlung mit einer Mörsermühle, Kugelmühle, Schlagkreuzmühle oder Gasstrahlmühle.
14. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die durch Zerkleinern des Materials der Partikelmatrix nach Aufschwämzung in einer wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeit (Naßmahlung) hergestellt wurden, insbesondere durch eine Kolloid-Stator-Mühle (bevorzugt ein Ultra-Turrax

oder ein Silverson Homogenisator), einen Kolben-Spalt-Hochdruckhomogenisatoren, eine Strömungsdispergiermaschine vom Typ Jet Stream (bevorzugt einen Mikrofluidizer) oder durch einen statischen Mischer im Mikromaßstab und im Makromaaßstab (bevorzugt einen Sulzer-Mischer).

15. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die durch Zerkleinern des Materials der Partikelmatrix im geschmolzenen oder teilgeschmolzenem Zustand nach Aufschwämung in einer wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeit (Naßmahlung) unter Verwendung der Methoden gemäß Anspruch 14 hergestellt wurden.
16. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die durch Zerkleinern des Materials der Partikelmatrix im geschmolzenen oder teilgeschmolzenem Zustand durch Verteilen in einer Gasphase, insbesondere durch Versprühen des geschmolzenen Matrixmaterials in Luft, oder durch Verteilen in einer flüssigen Phase, insbesondere durch Verdüsung mittels Einstoffdüsen in Wasser, hergestellt wurden.
17. Partikuläre Wirkstoffträger nach einem der Ansprüche 1 bis 16, die in Form einer flüssigen Dispersion, festen Dispersion oder einer trockenen Form durch Flüssigkeitsentzug aus der flüssigen Dispersion (Sprühtrocknung, Lyophilisation, Walzentrocknung) vorliegen.



**Abbildung 1:** NBT Reduktion von Tributyrin-Compritol LDC im Vergleich zu freiem Tributyrin in Ethanol (Kontrollen: Tensidlösung und Partikel aus reinem Compritol)